細胞のすべてを理解することは可能なのか？

あるいは、

なぜ守屋は「システムバイオロジー」に魅せられたのか？

岡山大学 異分野融合先端研究コア

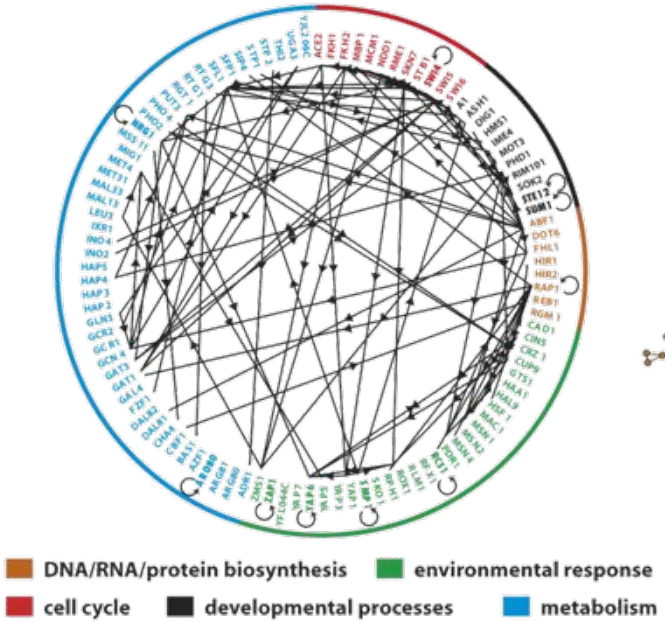
守屋 央朗

出芽酵母は、もっともよくわかっている生き物である。

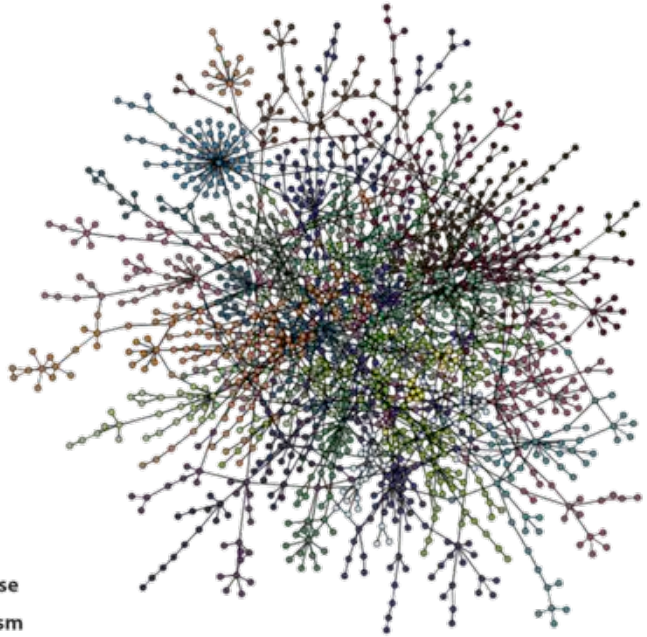
- 全ゲノムＤＮＡ配列が決定された (1996年)
- ゲノムレベルでのマイクロアレイ解析がなされた（1997年)
- 全遺伝子破壊コレクションが作られた (2002年)
- 全蛋白質の物理的相互作用が調べられた（2000年)
- 全蛋白質の細胞内局在が調べられた (2003年)
- 全蛋白質の存在量が調べられた (2003年)

酵母遺伝子（蛋白質）のデータベース

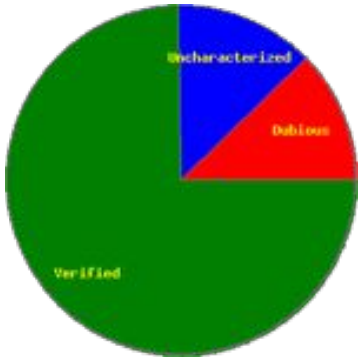
酵母の転写制御ネットワーク



酵母の蛋白質相互作用ネットワーク



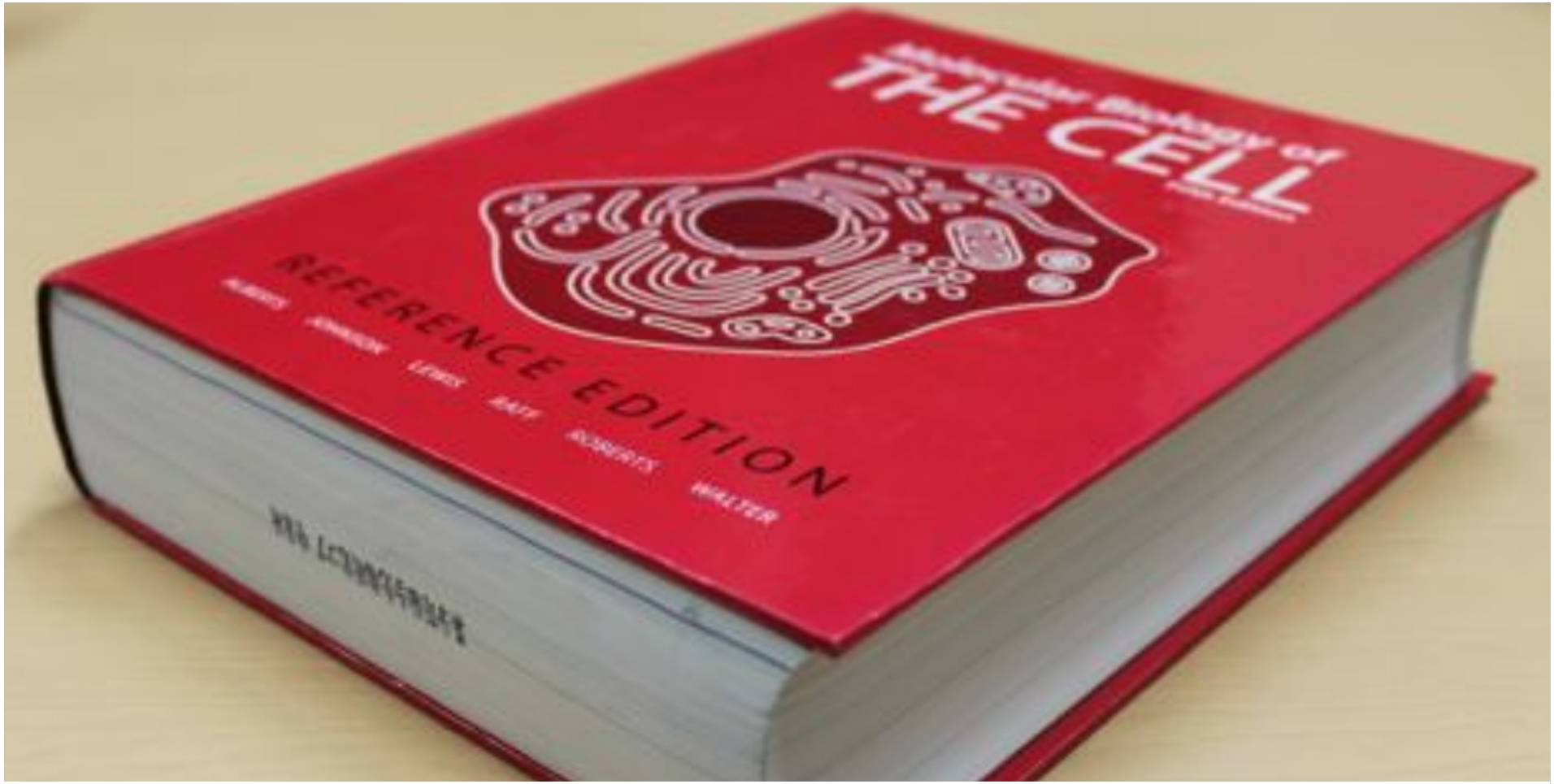
- *Saccharomyces* Genome Database
- Comprehensive Yeast Genome Database
- Yeast Protein Database



“known” genes = 85%

MBoC, 5th Ed.より

細胞を理解する？

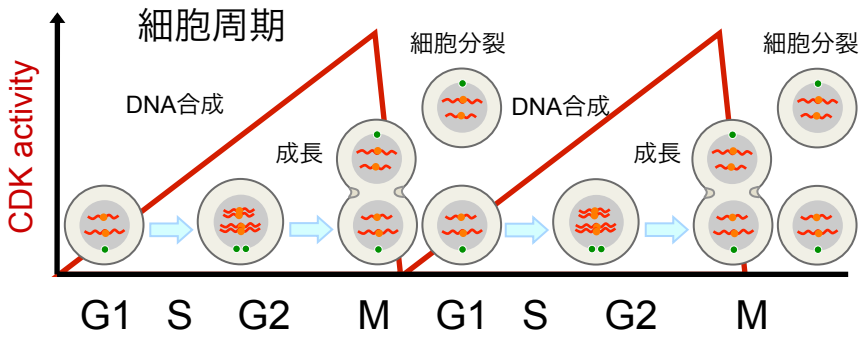


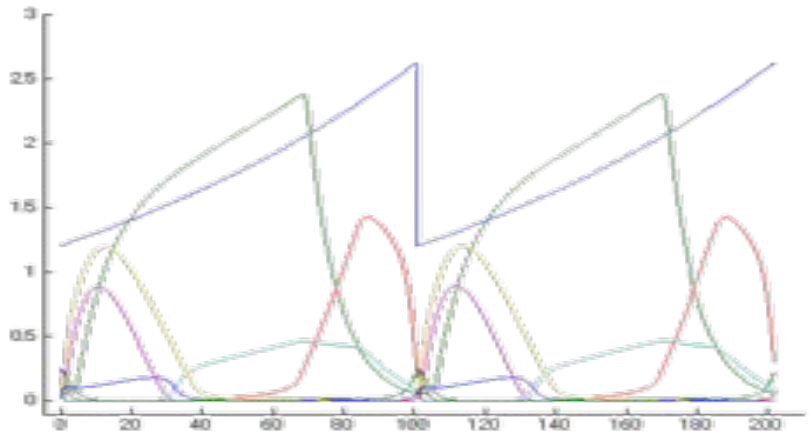
蓄積し続ける「知識」。
（ひとりの）人間は全部を理解できるのか？

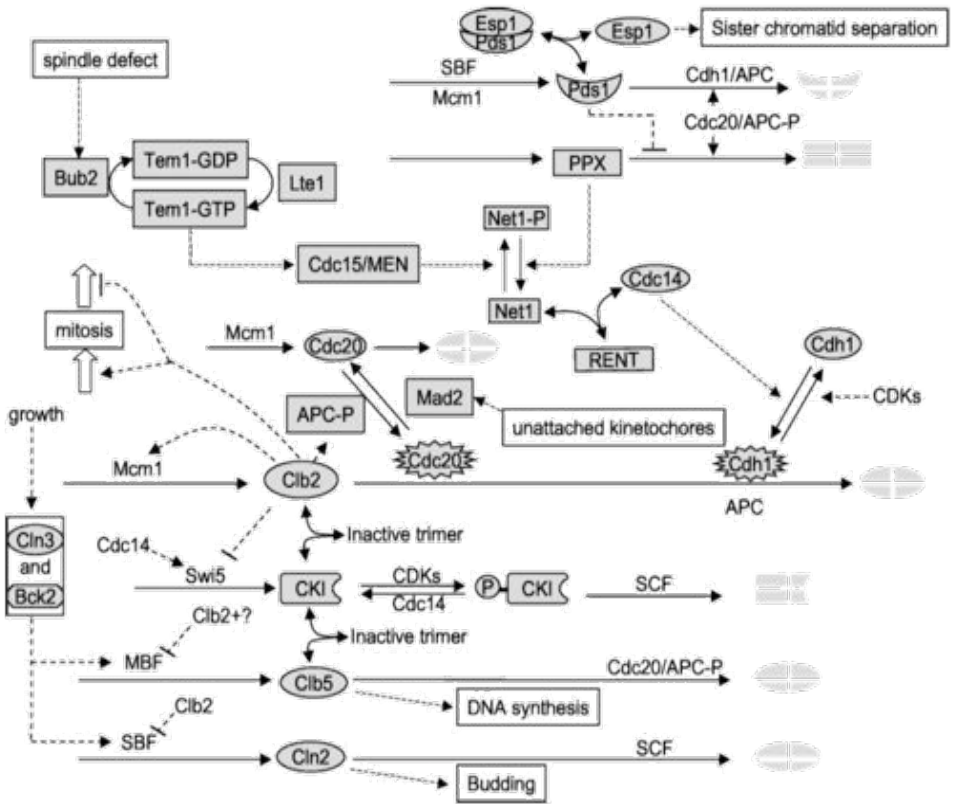
細胞を理解する？

細胞シーマンはすぐそこに来ている？

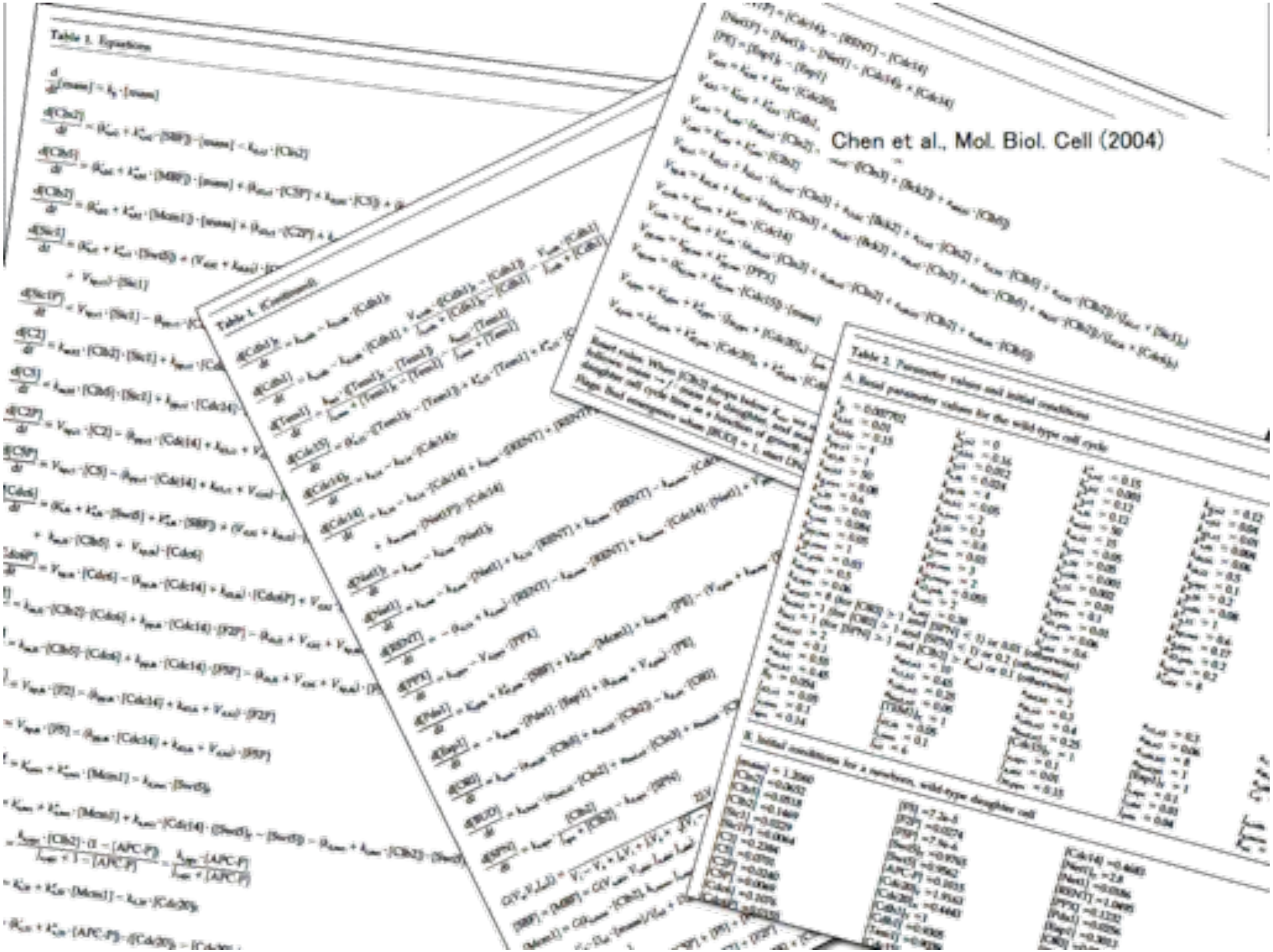
統合的な酵母細胞周期モデル (Chen et al., 2004)



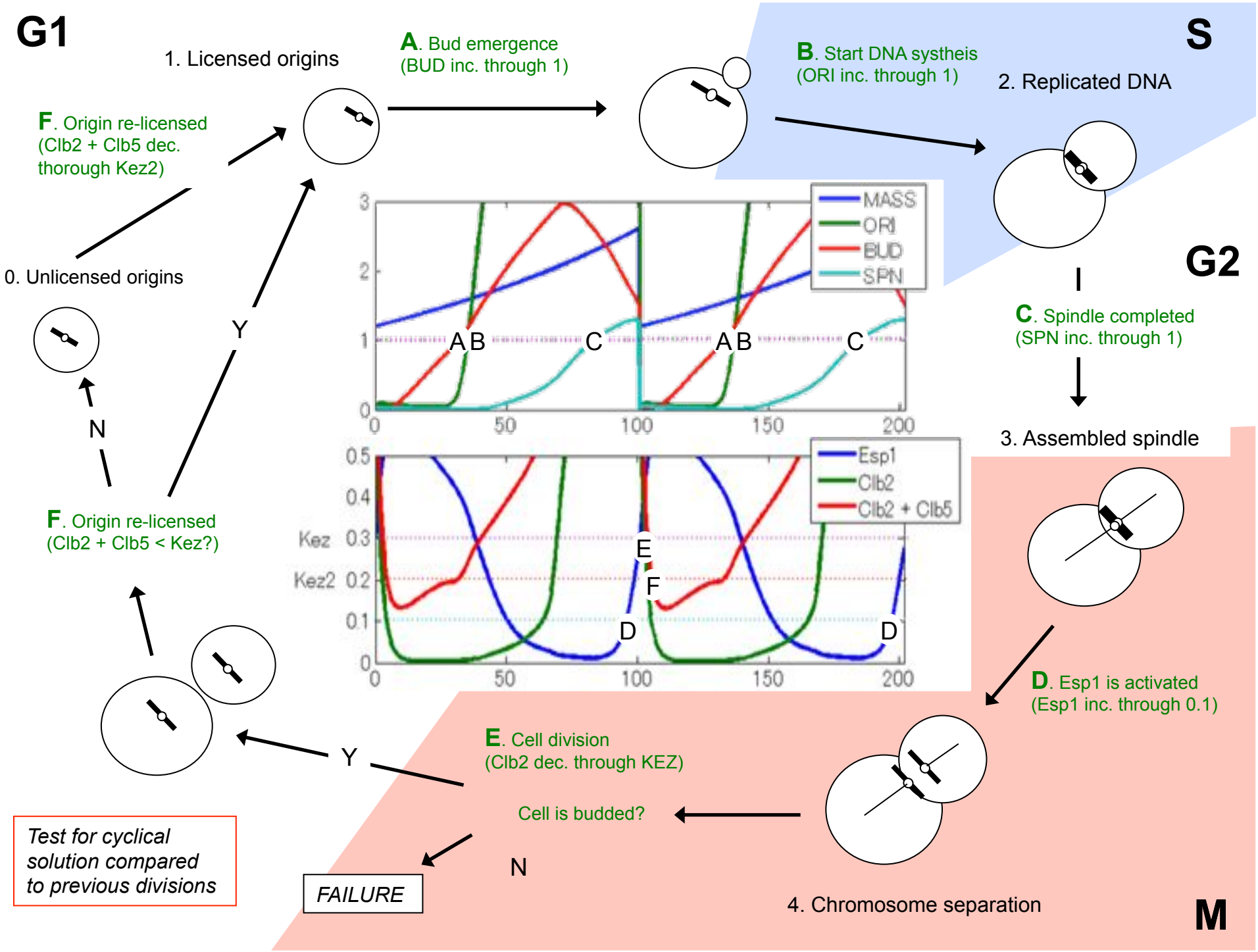


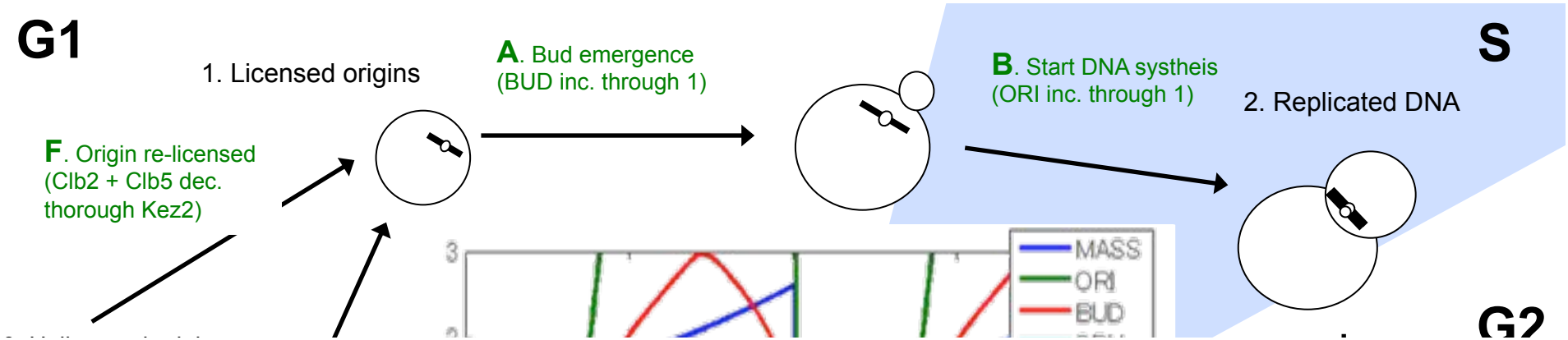


- 約30の蛋白質の振るまいを微分方程式によって再現
- 130の実験的に試された表現型のうち121を再現

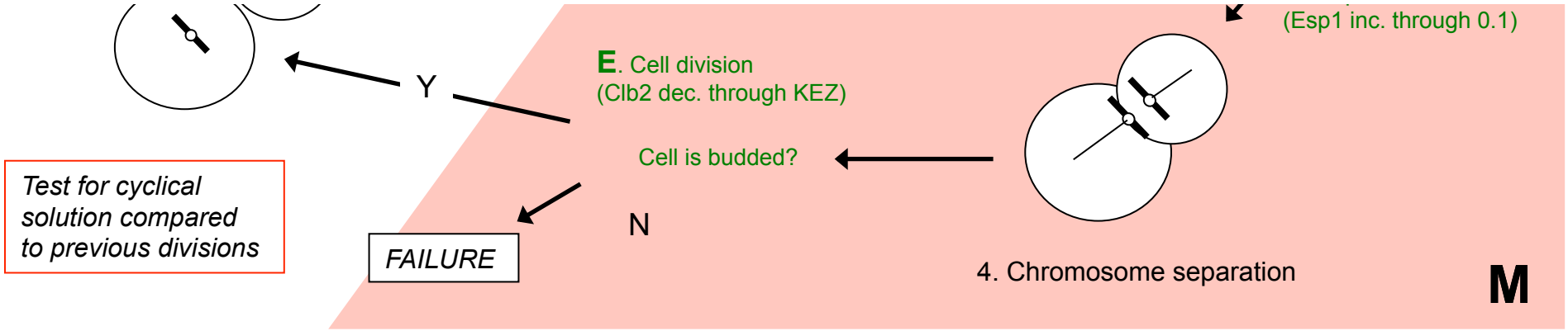


Chen et al., Mol. Biol. Cell (2004)


G1
S
G2
M
1. Licensed origins
A. Bud emergence
(BUD inc. through 1)
B. Start DNA systheis
(ORI inc. through 1)
2. Replicated DNA
F. Origin re-licensed
(Clb2 + Clb5 dec.
thorough Kez2)
0. Unlicensed origins
Y
N
C. Spindle completed
(SPN inc. through 1)
3. Assembled spindle
MASS
ORI
BUD
SPN
A B
C
Esp1
Clb2
Clb2 + Clb5
Kez
Kez2
E
F
D
F. Origin re-licensed
(Clb2 + Clb5 < Kez?)
D. Esp1 is activated
(Esp1 inc. through 0.1)
E. Cell division
(Clb2 dec. through KEZ)
Cell is budded?
Y
N
FAILURE
4. Chromosome separation
Test for cyclical
solution compared
to previous divisions

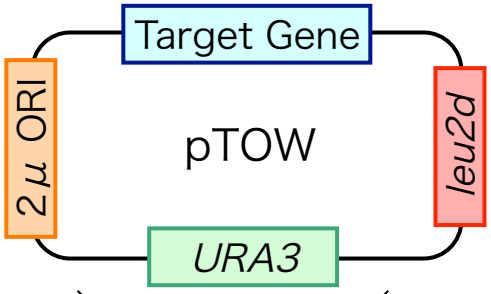


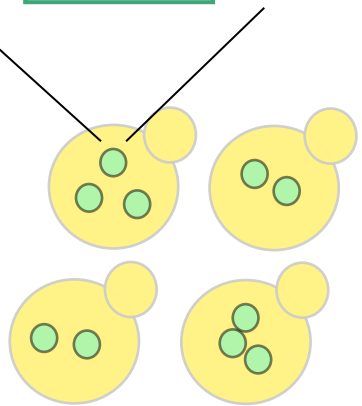
おもちゃ？
検証が非常に大変。
→ただ、そういう「指向」から
新たな実験が生まれる。



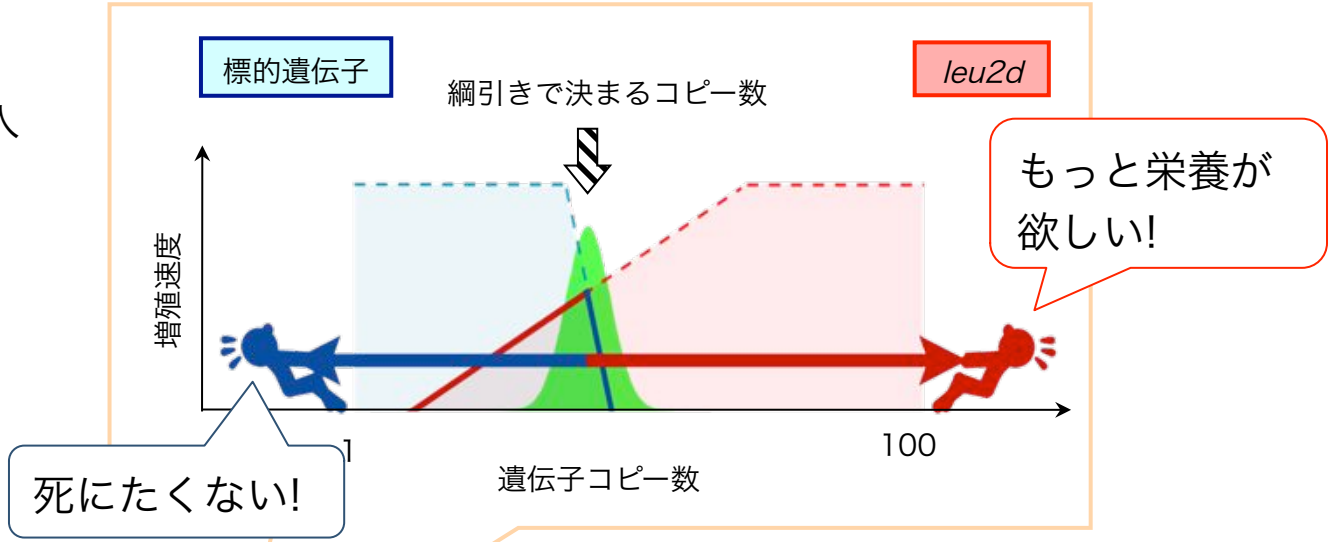
遺伝子つなひき法 (gTOW)

① 標的の遺伝子を組み込んだ
gTOWプラスミドを細胞に導入



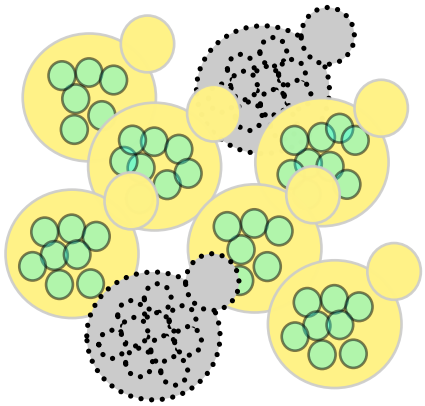


ロイシンのある培地



ロイシンのない培地

② プラスミドのコピー数を
上げる（100以上）

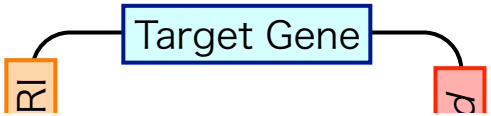


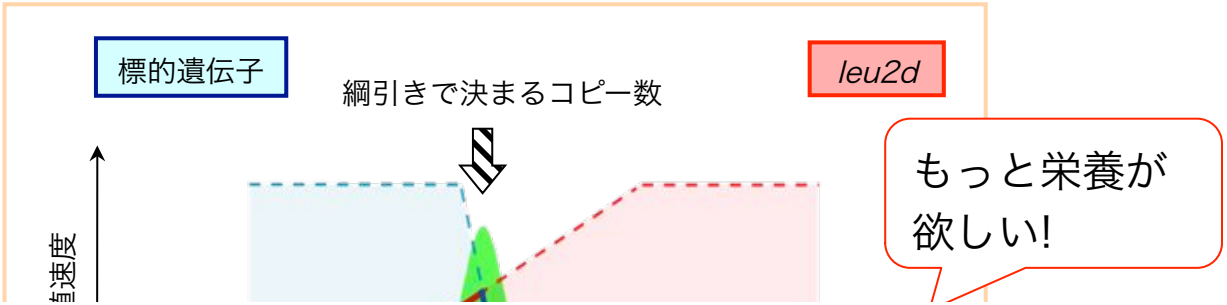
・プラスミドは多コピーになる。
・プラスミドは不均等に分配されるのでコピー
数がばらつく。

③ プラスミドのコピー数、増殖速度、GFP
の蛍光を**測定**

遺伝子つなひき法 (gTOW)

① 標的の遺伝子を組み込んだ
gTOWプラスミドを細胞に導入



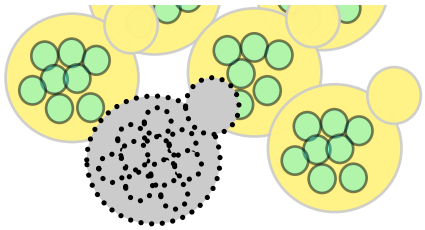


細胞システムのロバストネスを測る

どこまで発現を上げたら細胞は死ぬか？

ロイシンのある培地

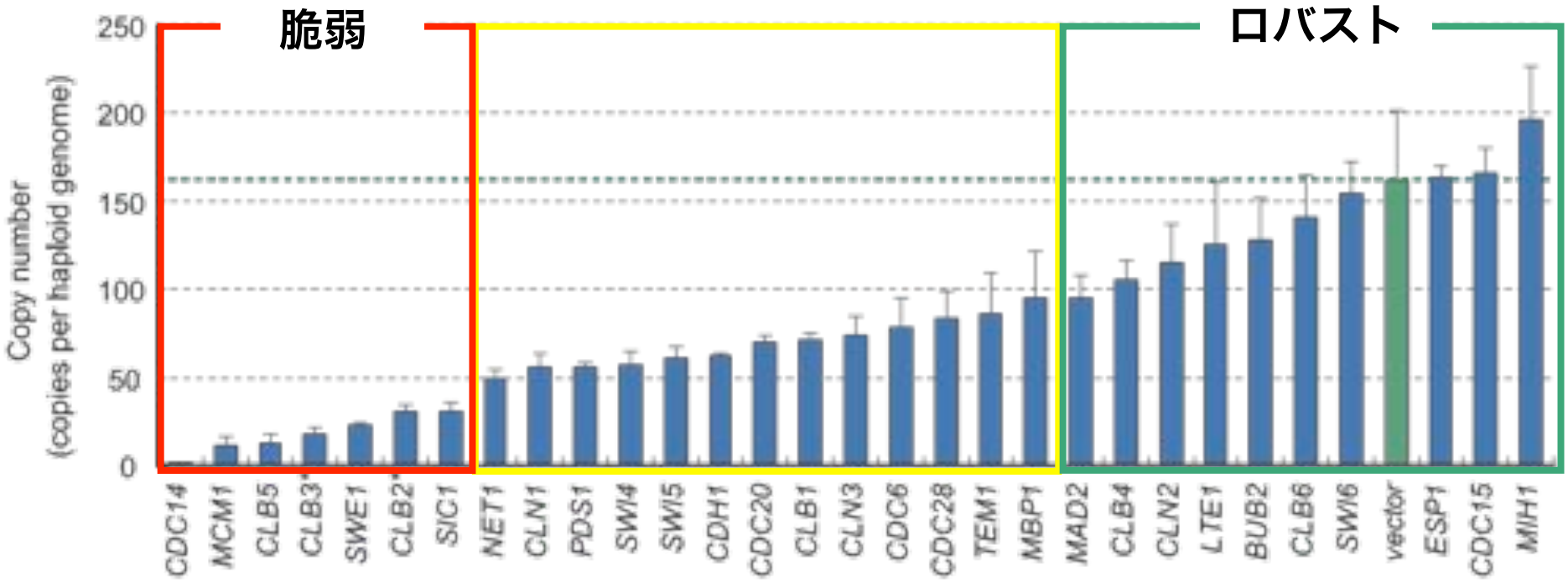
② プラスミドのコピー数を
上げる（100以上）



・プラスミドは多コピーになる。
・プラスミドは不均等に分配されるのでコピー
数がばらつく。

③ プラスミドのコピー数、増殖速度、GFP
の蛍光を**測定**

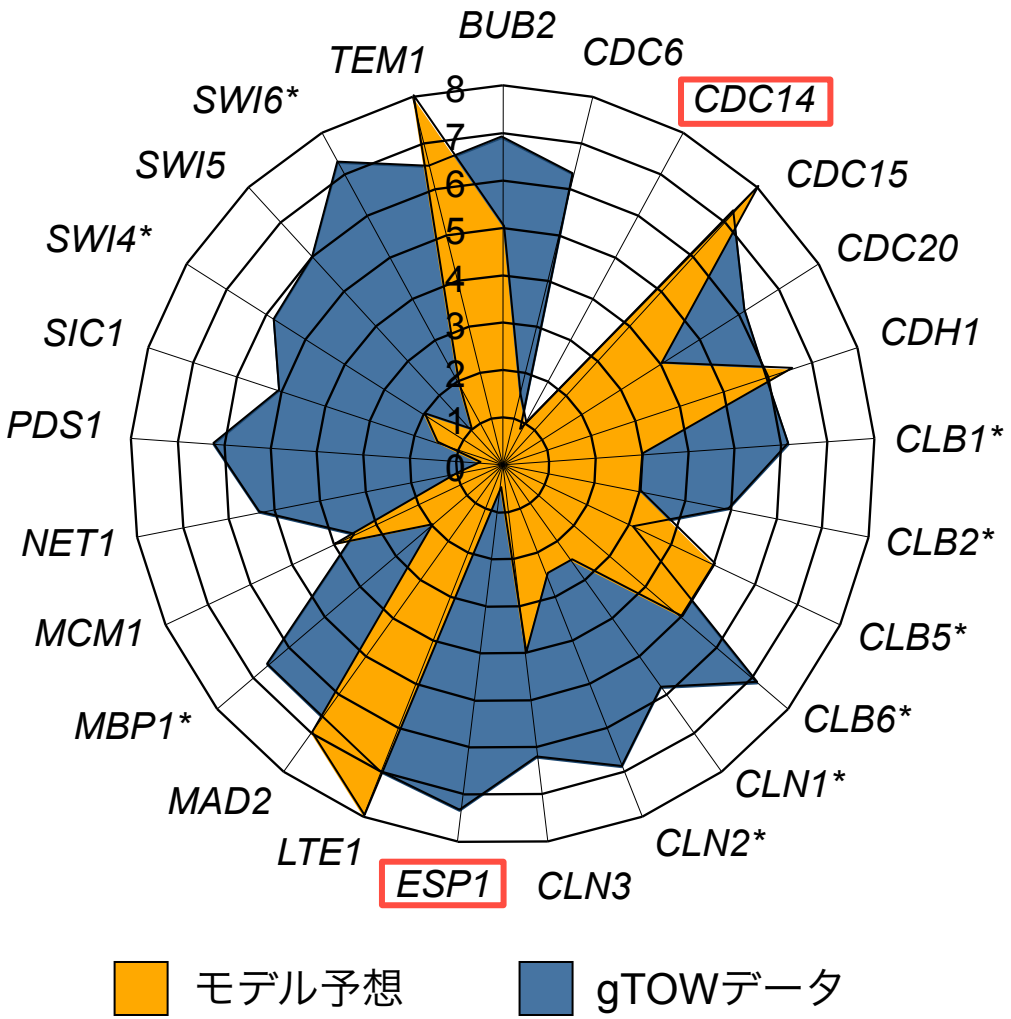
出芽酵母細胞周期遺伝子の過剰発現の限界



上限はさまざま：それぞれの数は、各標的遺伝子の過剰発現に対する細胞システムのロバストネスを反映している。

Moriya *et al.*, *PLoS genet. 2006*

Chenモデルの予測とgTOWデータの比較

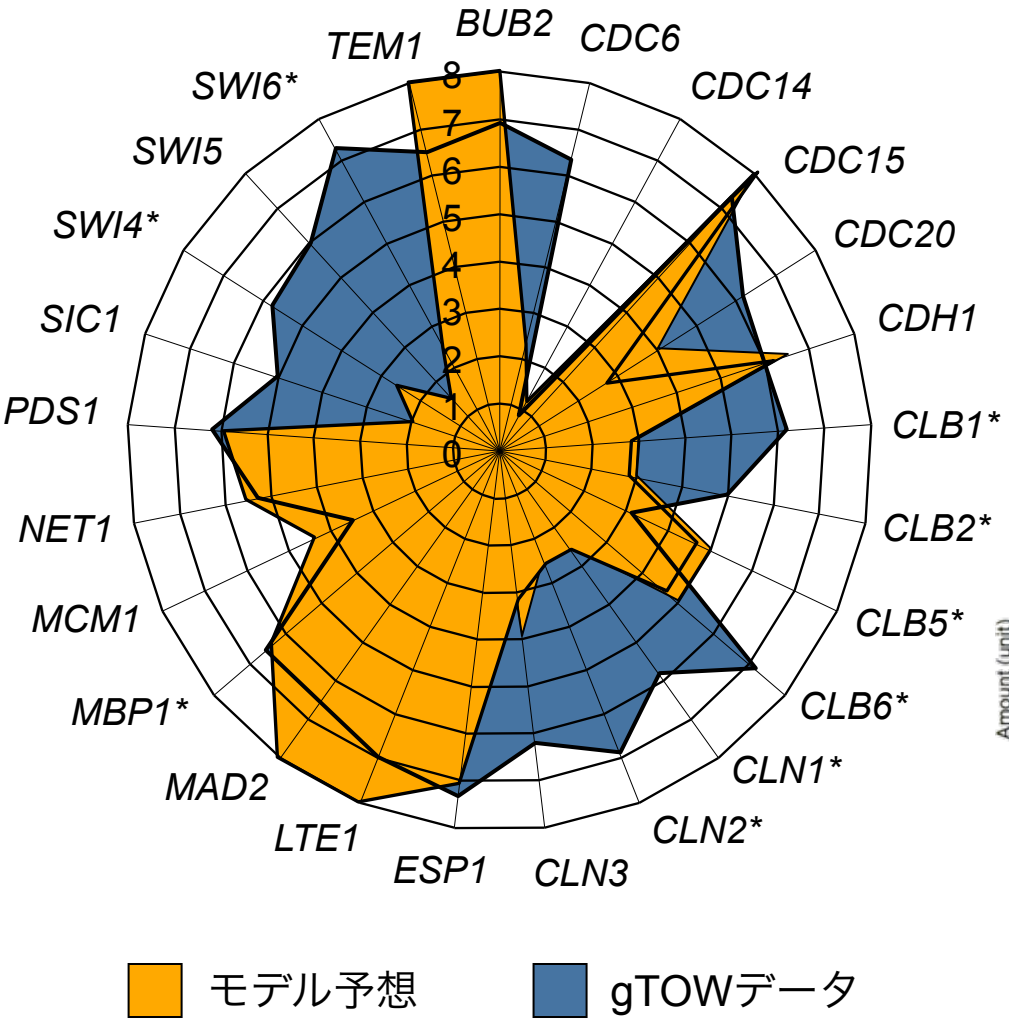


1. モデルのロバストネスはまだまだ低い。
2. 脆弱性をうむメカニズムは何か？ (*CDC14*)
3. ロバストネスをうむメカニズムはなにか？(*ESP1*)
4. 数理モデルを改良できるか？(*ESP1*)

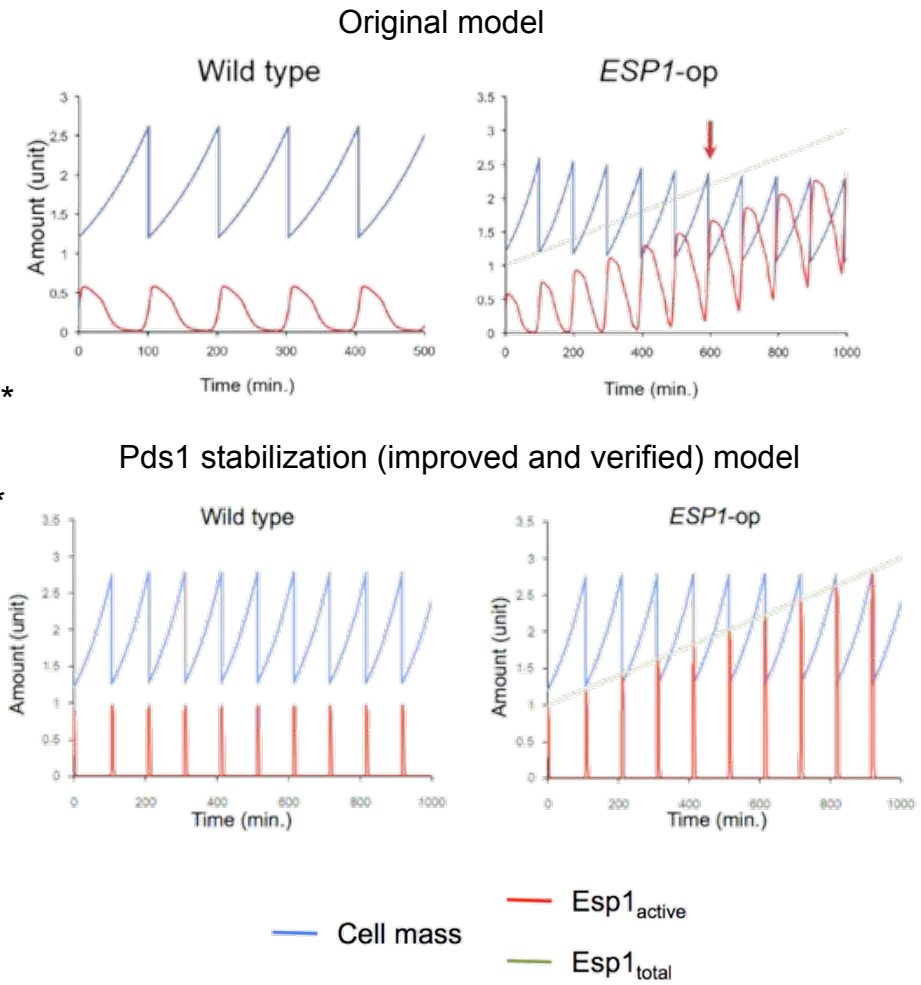
Moriya et al., *PLoS genetics* 2006

数理モデルのgTOWデータによる評価と改良

改良されたモデルのロバストネス



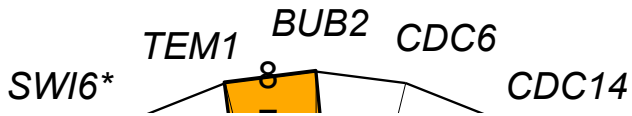
オリジナルモデルと改良されたモデルのシミュレーション結果



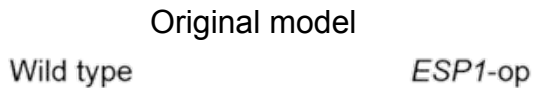
Kaizu *et al.*, *Mol. Sys. Biol.* 2010

数理モデルのgTOWデータによる評価と改良

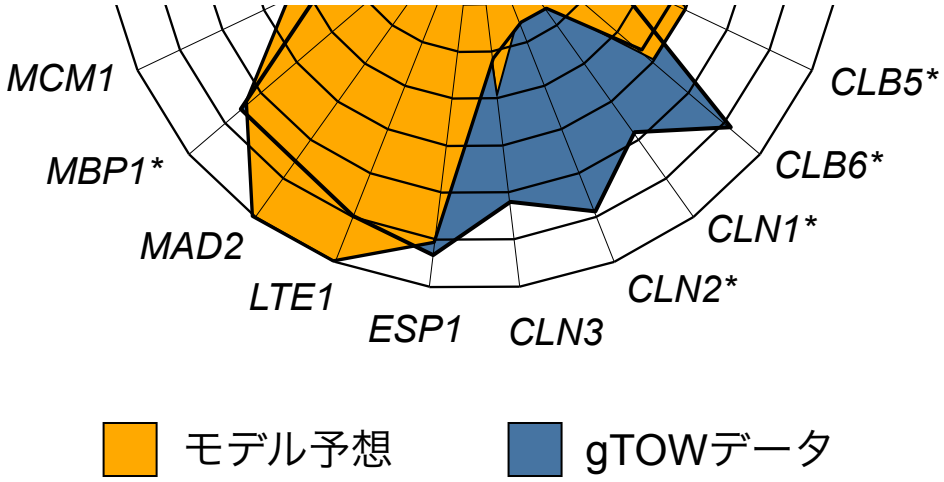
改良されたモデルのロバストネス

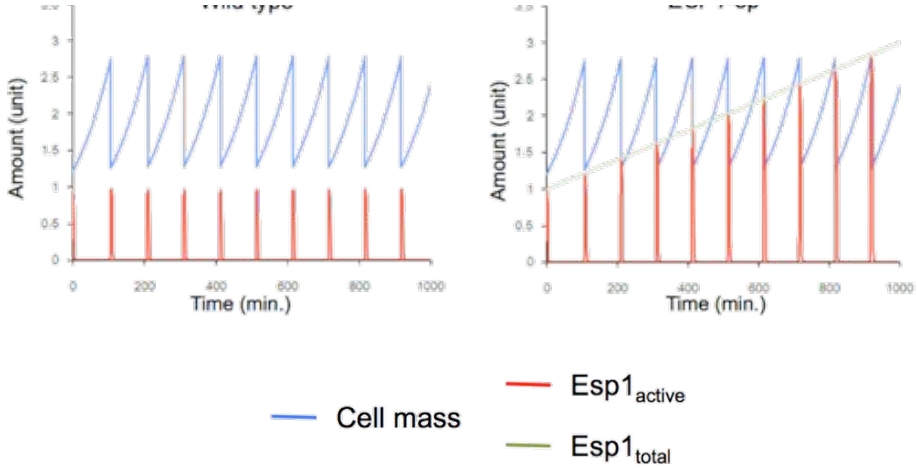


オリジナルモデルと改良されたモデルのシミュレーション結果

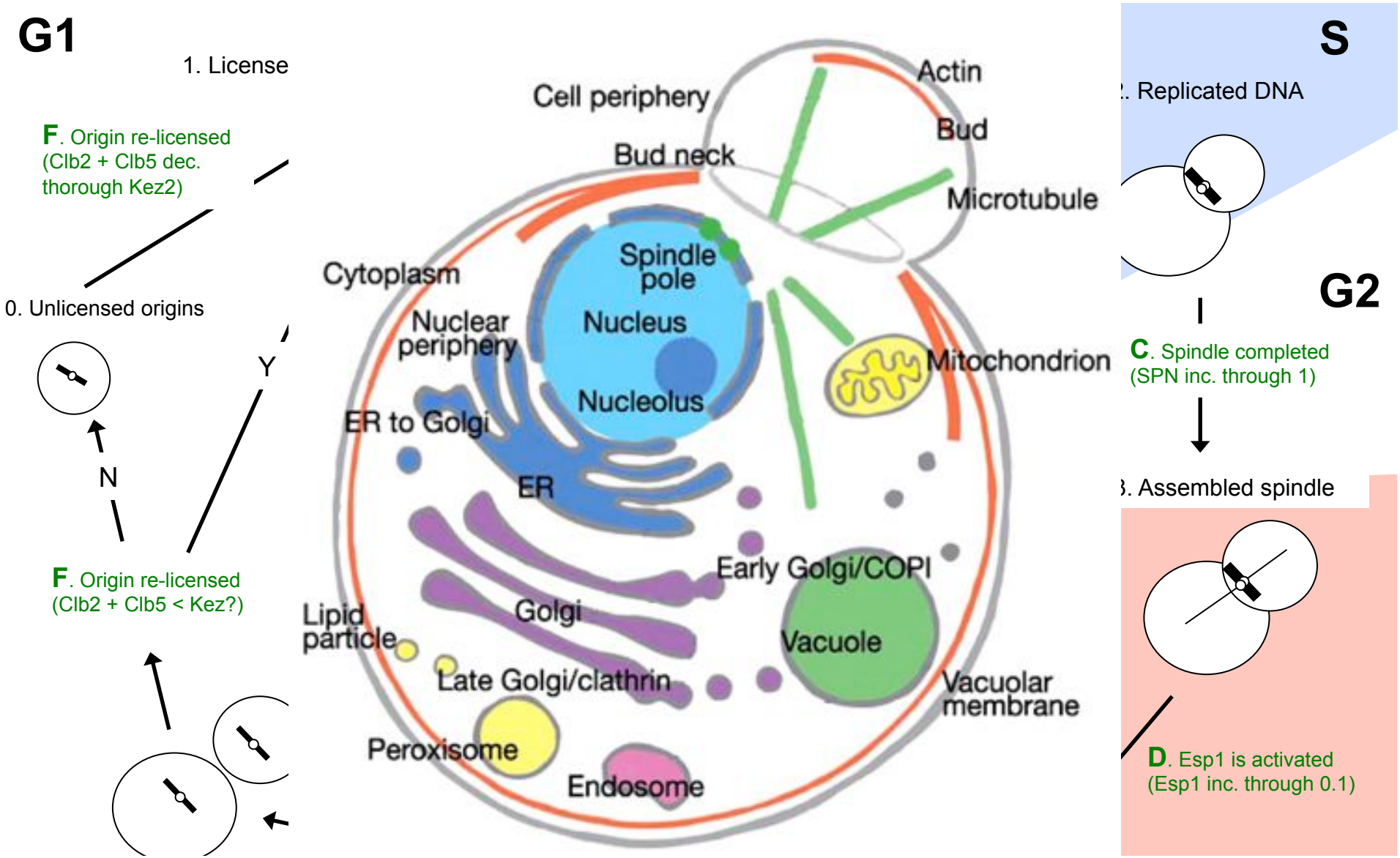


少しばかり現実の細胞に近いモデルになりました。





Kaizu *et al.*, *Mol. Sys. Biol.* 2010



これ全部シミュレーションしたいです。
「見果てぬ夢」なんでしょうか？

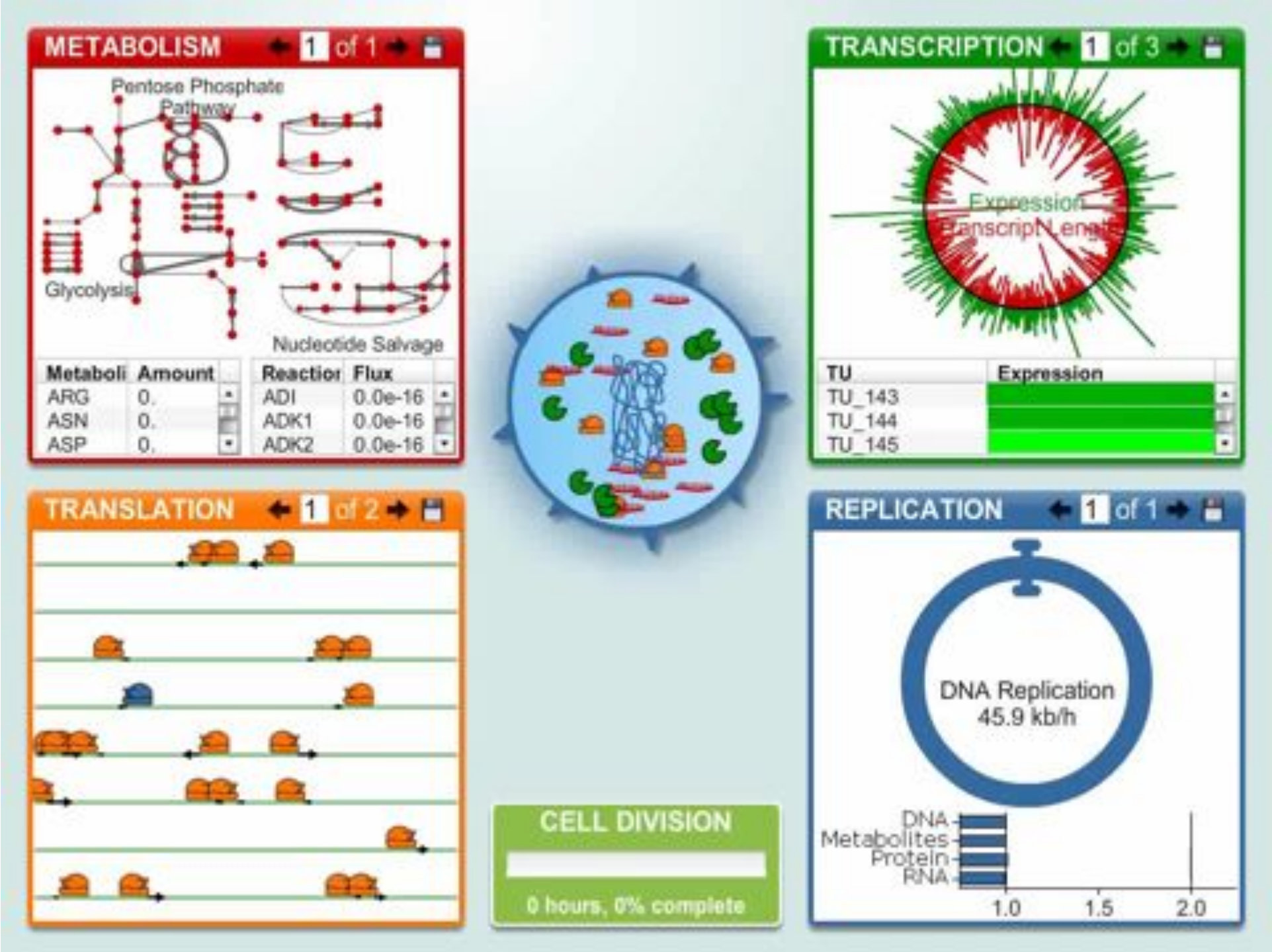
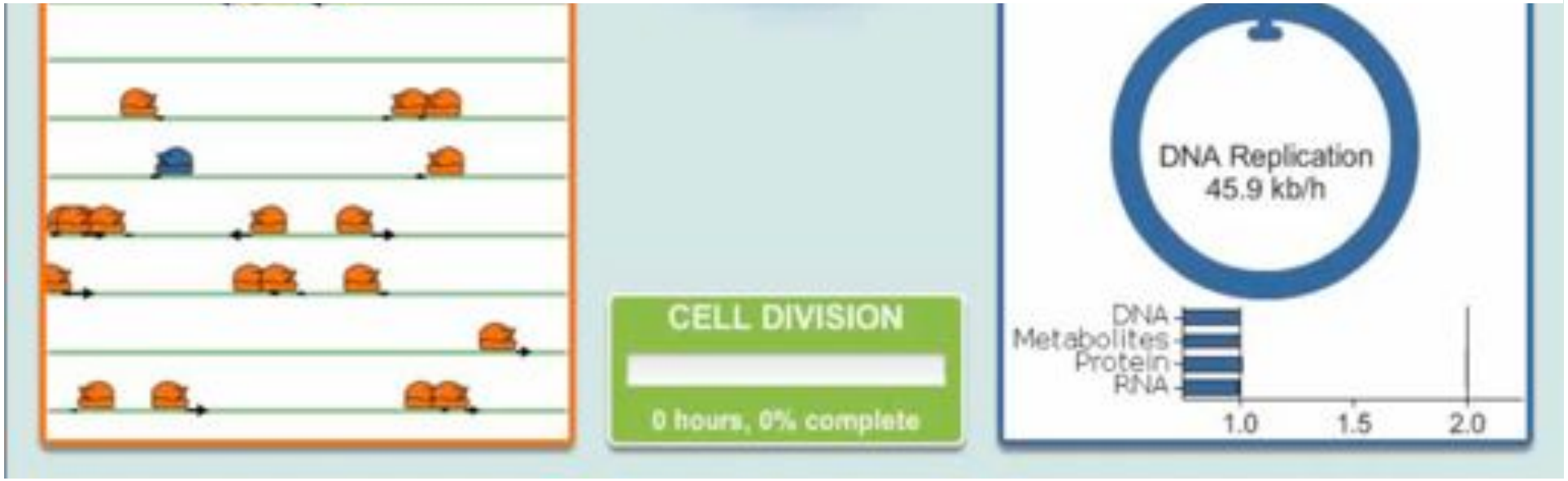
「全細胞モデル」挑んでいる人達はいます。

Theory

Cell

A Whole-Cell Computational Model Predicts Phenotype from Genotype

Jonathan R. Karr,[1,4] Jayodita C. Sanghvi,[2,4] Derek N. Macklin,[2] Miriam V. Gutschow,[2] Jared M. Jacobs,[2] Benjamin Bolival, Jr.,[2] Nacyra Assad-Garcia,[3] John I. Glass,[3] and Markus W. Covert[2,*]
[1]Graduate Program in Biophysics
[2]Department of Bioengineering
Stanford University, Stanford, CA 94305, USA
[3]J. Craig Venter Institute, Rockville, MD 20850, USA
[4]These authors contributed equally to this work
*Correspondence: mcovert@stanford.edu
http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.044


METABOLISM
1 of 1
Pentose Phosphate Pathway
Glycolysis
Nucleotide Salvage
Metaboli Amount
ARG 0.
ASN 0.
ASP 0.
Reactior Flux
ADI 0.0e-16
ADK1 0.0e-16
ADK2 0.0e-16
TRANSCRIPTION
1 of 3
Expression
TU Expression
TU_143
TU_144
TU_145
TRANSLATION
1 of 2
CELL DIVISION
0 hours, 0% complete
REPLICATION
1 of 1
DNA Replication
45.9 kb/h
DNA
Metabolites
Protein
RNA
1.0
1.5
2.0

いつか、これの酵母バージョンで遊びたい！！